

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
СИНГУЛЯР / SINGULAIR

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Сингуляр 10 мг

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: монтелукаст.

ОПИСАНИЕ

Бежевые, квадратные, покрытые оболочкой таблетки с закругленными краями, с гравировкой «MSD 117» на одной стороне и «SINGULAIR» – на другой.

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество: 10,4 мг монтелукаста натрия (эквивалентно 10 мг свободной кислоты);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.

Состав пленочного покрытия таблетки: гидроксипропилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид Е 171, железа оксид красный Е172, железа оксид желтый Е 172, воск карнаубский.

Одна таблетка содержит 89.3 мг лактозы моногидрат.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Препараты системного действия при обструктивных заболеваниях дыхательной системы; блокатор лейкотриеновых рецепторов.

КОД АТХ: R03DC03.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются мощными воспалительными эйкозаноидами, высвобождающимися из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные проагматические медиаторы связываются с цистеиниловыми лейкотриеновыми рецепторами (CysLT). CysLT тип-1 (CysLT₁) рецепторы находятся в дыхательных путях (включая гладкомышечные клетки и макрофаги дыхательных путей) и на других провоспалительных клетках (включая эозинофилы и определенные миелоидные стволовые клетки). CysLTs взимосвязаны с патофизиологией астмы и аллергическим ринитом. При астме лейкотриен-опосредованные эффекты включают бронхоспазм, выделение секрета слизистой оболочкой, проницаемость сосудов, привлечение эозинофилов. При аллергическом рините CysLTs высвобождаются из слизистой оболочки носа после воздействия аллергена на протяжении ранней и поздней фазы реакции, а также ассоциированы с симптомами аллергического ринита. Интраназальная проба с CysLTs продемонстрировала повышение резистентности носовых дыхательных путей и симптомы заложенности носа.

Монтелукаст является активным веществом, которое при пероральном применении связывается с высокой афинностью и селективностью с CysLT₁-рецепторами. В клинических исследованиях монтелукаст ингибировал бронхоспазм, вызванный ингаляцией LTD₄, в дозе 5мг. Бронходилатация наступала в течение 2 часов после перорального применения.

Бронхорасширяющий эффект, вызванный β -агонистами, дополнялся эффектом монтелукаста. Лечение монтелукастом ингибирует как раннюю, так и позднюю фазы бронхоконстрикции вследствие антигенной стимуляции. Монтелукаст, по сравнению с плацебо, снижает уровень эозинофилов в периферической крови у взрослых и детей. В отдельном исследовании при лечении монтелукастом существенно снижалось количество эозинофилов в дыхательных путях (определено по анализу мокроты) и в периферической крови, и улучшался клинический контроль астмы.

В исследованиях с участием взрослых монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки, по сравнению с плацебо, продемонстрировал значительное улучшение показателя утреннего ОФВ1 (изменение от исходного на 10,4 % по сравнению с 2,7 %), утренней максимальной объёмной скорости выдоха (МОСВ) (изменение от исходного на 24,5 л/мин по сравнению с 3,3 л/мин) и значительное уменьшение общего применения β -агонистов (изменение от исходного: -26,1 % по сравнению с -4,6 %). Облегчение дневных и ночных симптомов астмы, по оценкам пациентов, было значительно лучше, чем при применении плацебо.

Исследования с участием взрослых пациентов продемонстрировали способность монтелукаста дополнять клинический эффект ингаляционных кортикостероидов (% изменения от исходного показателя для ингаляционного беклометазона в комбинации с монтелукастом по сравнению с беклометазоном, соответственно, для ОФВ1: 5,43 % по сравнению с 1,04 %; применение β -агонистов: -8,70 % по сравнению с 2,64 %). По сравнению с ингаляционным беклометазоном (200 мкг 2 раза в сутки, спейсерное устройство), монтелукаст продемонстрировал более быстрый начальный ответ, хотя на протяжении 12-недельного исследования беклометазон приводил к более выраженному среднему терапевтическому эффекту (% изменения от исходного для монтелукаста по сравнению с беклометазоном, соответственно, для ОФВ1: 7,49 % по сравнению с 13,3 %; применение β -агониста -28,28 % по сравнению с -43,89 %). Однако при сравнении с беклометазоном, у большего количества пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнут подобный клинический ответ (т.е., у 50 % пациентов, получавших лечение беклометазоном, достигнуто улучшения ОФВ1 приблизительно на 11 % или больше по сравнению с исходным, в то время как у 42 % пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнут такой же ответ).

Было проведено клиническое исследование для оценки применения монтелукаста для симптоматического лечения сезонного аллергического ринита у пациентов в возрасте 15 лет и старше с астмой и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом. В этом исследовании монтелукаст (таблетки по 10 мг, при применении 1 раз в сутки) продемонстрировал статистически значимое улучшение суточных показателей симптомов ринита по сравнению с плацебо. Суточный показатель симптомов ринита – это среднее значение дневных (средние показатели относительно заложенности носа, ринореи, чихания, зуда в носу) и ночных (средние показатели относительно заложенности носа при пробуждении, трудности засыпания, ночных пробуждений) показателей симптомов ринита. Общие оценки пациентов и врачей эффективности препарата при аллергическом рините были статистически лучше по сравнению с плацебо. Оценка эффективности при астме не была первичной целью этого исследования.

В 8-недельном исследовании с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет монтелукаст в дозе 5 мг 1 раз в сутки, по сравнению с плацебо, существенно улучшал респираторную функцию (ОФВ1 8,71 % по сравнению с 4,16 % изменением от исходного показателя; изменение от исходного показателя утренней МОСВ 27,9 л/мин по сравнению с 17,8 л/мин) и снижал частоту применения β -агонистов «по необходимости» (изменение от исходного показателя: -11,7 % по сравнению с +8,2 %).

Значительное снижение показателя бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой (БФН), наблюдалось на 12-й неделе исследования у взрослых (максимальное снижение ОФВ1 22,33 % для монтелукаста по сравнению с 32,40 % для плацебо; время до восстановления в пределах 5 % от исходного ОФВ1 44,22 минуты по сравнению с 60,64 минуты). Этот эффект был последовательным на протяжении 12-недельного периода исследования. Снижение БФН

также было продемонстрировано в коротком исследовании с участием детей (максимальное снижение ОФВ1 18,27 % по сравнению с 26,11 %; время до восстановления в пределах 5 % от исходного ОФВ1 17,76 минут по сравнению с 27,98 минут). Эффект в обоих исследованиях был продемонстрирован к концу интервала дозирования препарата (1 раз в сутки).

У пациентов с чувствительностью к аспирину, получавших одновременно ингаляционные и/или пероральные кортикостероиды, лечение монтелукастом, по сравнению с плацебо, приводило к значительному улучшению контроля астмы (изменение от исходного показателя ОФВ1 8,55 % по сравнению с -1,74 % и изменение от исходного в снижении общего применения β -агониста -27,78 % по сравнению с 2,09 %).

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро абсорбируется после перорального применения. Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 10 мг, средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигалась через 3 часа ($T_{\max}$) после применения препарата взрослыми натошак. Биодоступность при пероральном применении в среднем составляет 64 %. Прием обычной пищи не влиял на биодоступность при пероральном применении и на $C_{\max}$.

Для таблеток жевательных, по 5 мг, $C_{\max}$ достигалась через 2 часа после приема натошак у взрослых. Средняя биодоступность при пероральном применении составляла 73 % и снижалась до 63 % при приеме со стандартной пищей.

Безопасность и эффективность были подтверждены в клинических исследованиях при применении таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг, независимо от приема пищи.

Распределение

Монтелукаст более чем на 99 % связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет в среднем 8–11 литров. Исследования на крысах с применением радиоактивно меченого монтелукаста указывают на минимальное распределение при проникновении через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации радиоактивно меченого вещества через 24 часа после приема дозы были минимальными во всех других тканях.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется. В исследованиях при применении терапевтических доз концентрации метаболитов монтелукаста в плазме крови находятся ниже предела обнаружения при равновесном состоянии у взрослых и детей.

Цитохром P450 2C8 является основным ферментом в метаболизме монтелукаста. Кроме того, CYP 3A4 и 2C9 могут вносить незначительный вклад, хотя было обнаружено, что итраконазол, ингибитор CYP3A4, не изменяет фармакокинетические параметры монтелукаста у здоровых лиц, получавших монтелукаст в дозе 10 мг в день. По результатам дополнительных исследований микросом печени человека *in vitro*, терапевтические концентрации монтелукаста в плазме крови не ингибируют цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Роль метаболитов в терапевтическом эффекте монтелукаста является минимальной.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После перорального применения радиоактивно меченого монтелукаста 86 % радиоактивности выводится в течение 5 дней с калом и <0,2 % – с мочой. Учитывая биодоступность монтелукаста после перорального применения, это указывает на то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся, практически полностью, с желчью.

В ряде исследований, период полувыведения монтелукаста колебался от 2,7 до 5,5 часов у здоровых молодых людей. Фармакокинетика монтелукаста почти линейна для пероральных доз до 50 мг. Никакой разницы в фармакокинетике не было отмечено между приемом препарата утром или вечером. При однократном приеме дозировки 10 мг монтелукаста в сутки, наблюдается небольшое накопление исходного препарата в плазме (~14%).

Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста или при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Исследования с участием пациентов с нарушениями функции почек не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, не предполагается, что будет необходимость в коррекции дозы монтелукаста у пациентов с нарушениями функции почек. Нет данных относительно фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени (>9 по шкале Чайлд – Пью).

При применении высоких доз монтелукаста (в 20 и 60 раз превышающих рекомендованную дозу для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. Этот эффект не наблюдался при применении препарата в рекомендованной дозе 10 мг 1 раз в сутки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сингуляр показан для лечения астмы в качестве комплексной терапии у пациентов с персистирующей астмой от легкой до умеренной степени тяжести, которая недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов, а также у больных, у которых применение β -агонистов короткого действия «по необходимости» не обеспечивает достаточного клинического контроля астмы. У пациентов с астмой, которым показан Сингуляр, препарат также облегчает симптомы сезонного аллергического ринита.

Сингуляр также показан для профилактики астмы, при которой доминирующим компонентом является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Для пациентов с астмой или с астмой и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом в возрасте 15 лет и старше доза составляет 10 мг (1 таблетка) в сутки, вечером.

Общие рекомендации. Терапевтическое действие препарата Сингуляр с изменением показателей течения бронхиальной астмы развивается в течение 1 дня. Сингуляр можно применять независимо от приема пищи. Пациентам следует сообщить, что им необходимо принимать препарат Сингуляр, даже если удалось достичь контроля астмы, а также в периоды ухудшения течения астмы. Сингуляр не следует принимать одновременно с другими препаратами, содержащими такое же действующее вещество – монтелукаст.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста, для пациентов с нарушением функции почек или с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Нет данных относительно пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени. Дозировка для мужчин и женщин одинаковая.

Лечение препаратом Сингуляр в зависимости от других методов лечения астмы

Препарат Сингуляр можно добавлять к уже проводящемуся лечению пациента.

Ингаляционные кортикостероиды. Лечение препаратом Сингуляр можно применять как дополнительную терапию у пациентов, у которых применение ингаляционных кортикостероидов и по необходимости β -агонистов короткого действия не обеспечивает достаточного клинического контроля астмы. Сингуляр не должен заменять ингаляционные кортикостероиды.

Дети

Сингуляр в таблетках по 10 мг, покрытые оболочкой, не применяются у детей до 15 лет. Безопасность и эффективность таблеток по 10 мг, покрытых оболочкой, у детей в возрасте до 15 лет не установлены.

Для детей в возрасте от 2 до 5 лет выпускаются жевательные таблетки в дозировке 4 мг.

Для детей в возрасте от 6 до 14 лет выпускаются жевательные таблетки в дозировке 5 мг.

В случае пропуска очередного приема препарата пациент должен принять следующую дозу препарата в обычное время. Пациент не должен принимать две дозы подряд.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монтелукаст применялся в клинических исследованиях:

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой (по 10 мг), – приблизительно у 4 000 взрослых пациентов с астмой в возрасте 15 лет и старше;
- таблетки, покрытые пленочной оболочкой (по 10 мг), – приблизительно у 400 пациентов с астмой и сезонным аллергическим ринитом в возрасте 15 лет и старше;
- таблетки жевательные (по 5 мг) – приблизительно у 1 750 детей в возрасте от 6 до 14 лет.

В ходе клинических исследований о следующих побочных реакциях сообщалось часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у пациентов с астмой, получавших лечение монтелукастом, а также с большей частотой, чем у пациентов, получавших лечение плацебо:

Класс систем органов	Взрослые пациенты, 15 лет и старше (два 12-недельных исследования; n=795)	Дети, от 6 до 14 лет, (одно 8-недельное исследование, n=201; два 56-недельных исследования, n=615)
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	абдоминальная боль	

В клинических исследованиях при пролонгированном лечении на протяжении 2 лет с ограниченным количеством взрослых пациентов и на протяжении 12 месяцев с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет профиль безопасности не менялся.

Постмаркетинговый опыт применения препарата

О следующих побочных реакциях сообщалось в ходе постмаркетингового применения; реакции указаны согласно классам систем органов и специальным терминам побочных реакций. Частота определена по соответствующим клиническим исследованиям.

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции верхних отделов респираторного тракта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – повышение склонности к кровотечению, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию; очень редко – эозинофильная инфильтрация печени.

Нарушения со стороны психики: нечасто – патологические сны, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, возбужденное состояние, ажитация, включая агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство и тремор*); редко – ухудшение памяти, обсессивно-компульсивные симптомы, нарушение внимания; очень редко – галлюцинации, дисфемия (заикание), дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), тик.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, сонливость, парестезии/гипестезия, судороги.

Нарушения со стороны сердца: редко – сердцебиение.

Нарушения со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – носовое кровотечение; очень редко – синдром Черджа – Стросса, легочная эозинофилия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота, рвота; нечасто – сухость во рту, диспепсия.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышение уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови; очень редко – гепатит (включая холестатический, гепатоцеллюлярный, а также смешанное поражение печени).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь; нечасто – кровоподтеки, крапивница, зуд; редко – ангионевротический отек; очень редко – узловатая

эритема, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто – артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы.

Нарушения со стороны мочевыводящей системы: энурез у детей.

Нарушения общего состояния и связанные со способом применения препарата: часто – пирексия; нечасто – астения/утомляемость, недомогание, отек.

* - редко

При появлении перечисленных побочных реакций, а также реакции, не указанной в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет специальной информации о лечении передозировки монтелукастом. В длительных исследованиях относительно астмы монтелукаст назначали пациентам в дозах до 200 мг/сут на протяжении 22 недель, а в коротких исследованиях – в дозах до 900 мг/сут на протяжении около 1 недели, что не сопровождалось клинически выраженными побочными реакциями.

Были сообщения об острой передозировке монтелукаста в ходе постмаркетингового применения и клинических исследований. Они включают сообщения о применении взрослыми и детьми дозы 1 000 мг (приблизительно 61 мг/кг у ребенка в возрасте 42 месяцев). Наблюдавшиеся клинические и лабораторные изменения были сопоставимы с профилем безопасности у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки побочных реакций не возникало. Наиболее часто возникавшие побочные реакции были сопоставимы с профилем безопасности монтелукаста и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

В случае передозировки целесообразно использовать обычные поддерживающие меры, например, удалить непоглощенный материал из желудочно-кишечного тракта, применить клинический мониторинг и назначить поддерживающую терапию, если требуется. Неизвестно, выводится ли монтелукаст из организма при проведении перитонеального диализа или гемодиализа.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Пациенты должны знать, что монтелукаст для перорального применения никогда не используют для лечения острых приступов астмы, а также что они должны всегда иметь при себе соответствующий препарат экстренной помощи. При остром приступе следует использовать ингаляционные β -агонисты короткого действия. Пациенты должны как можно быстрее проконсультироваться с доктором, если они нуждаются в большем количестве β -агониста короткого действия, чем обычно.

Монтелукаст не должен резко заменять ингаляционные или пероральные кортикостероиды.

Нет данных, подтверждающих, что доза пероральных кортикостероидов может быть снижена при одновременном применении монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, получающих лечение антиастматическими препаратами, включая монтелукаст, может возникать системная эозинофилия, иногда с клиническими проявлениями васкулита, характерного для синдрома Черджа – Стросса (состояние, при котором часто проводится лечение системными кортикостероидами). Эти случаи часто, но не всегда были связаны со снижением дозы или отменой перорального кортикостероида. Хотя причинная связь с применением антагонистов лейкотриеновых рецепторов не установлена, врачи должны помнить о возможности возникновения у пациентов эозинофилии, васкулярной сыпи, ухудшения легочных симптомов, кардиологических осложнений и/или нейропатии. Пациентов, у которых возникли эти симптомы, следует повторно обследовать и

пересмотреть их схему лечения.

У пациентов с аспирином-чувствительной астмой лечение монтелукастом не влияет на необходимость избегать применения аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Пациенты с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактозы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны применять этот препарат.

Сообщалось о случаях нейropsychиатрических нарушений у взрослых, подростков и детей, принимающих монтелукаст (см. раздел «Побочные действия»). Пациенты/родители/опекуны и врачи должны знать о психоневрологических проявлениях. Пациенты и/или лица, обеспечивающие уход, родители/опекуны должны быть проинструктированы уведомлять своего врача в случае возникновения таких изменений. Врачи должны тщательно оценить риски и преимущества продолжения лечения препаратом Сингуляр в случае возникновения подобных нарушений.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 дозе (т.е. практически «не содержит» натрия).

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность.

Канцерогенность: Монтелукаст натрия не был канцерогенным при пероральном приеме до 200 мг / кг / сутки в 106-недельном исследовании на крысах или в пероральных дозах до 100 мг / кг / сутки в 92-недельном исследовании на мышах. Эти дозы эквивалентны 1000 раз и в 500 раз превышают рекомендуемые дозы для взрослого человека.

Репродуктивность: В исследованиях с самцами крыс, получавших перорально дозы до 800 мг / кг / сутки или для самок крыс с учетом доз до 100 мг / кг / сутки не было влияния на фертильность и репродуктивность. Эти дозы эквивалентны соответственно в 4000 и 500 раз выше рекомендуемых доз для взрослого человека.

Имеющиеся данные из опубликованных проспективных и ретроспективных когортных исследований с использованием монтелукаста у беременных женщин, оценивающих основные врожденные дефекты у детей, не выявили риска, связанного с приемом монтелукаста. Доступные исследования имеют методологические ограничения, включая небольшой размер выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных и противоречивые группы сравнения.

Сингуляр можно применять в период беременности только в случае крайней необходимости. Все беременности имеют фоновый риск врожденного дефекта, потери или других неблагоприятных исходов.

Кормление грудью. В исследованиях на крысах продемонстрировано, что монтелукаст проникает в молоко. Неизвестно, проникает ли монтелукаст в грудное молоко у женщин. Преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка должны учитываться наряду с клинической потребностью матери в Сингуляре и любые возможные неблагоприятные воздействия на грудного ребенка от Сингуляра или от основного состояния матери.

Сингуляр можно применять в период кормления грудью только в тех случаях, если его применение является безусловно необходимым.

Исследования на животных не указывают на вредное воздействие на беременность или развитие эмбриона / плода.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не ожидается, что монтелукаст будет влиять на способность пациента управлять автотранспортом или механизмами. Однако в редких случаях сообщалось о сонливости или головокружении.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Монтелукаст можно применять с другими препаратами, которые обычно используются для профилактики и длительного лечения астмы. В исследованиях взаимодействий с другими препаратами рекомендованная клиническая доза монтелукаста не оказывала клинически существенного влияния на фармакокинетику таких лекарственных средств, как теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площадь под кривой концентрации в плазме крови (AUC) монтелукаста снижалась приблизительно на 40 % у пациентов, которые одновременно применяли фенobarбитал. Поскольку монтелукаст метаболизируется посредством CYP 3A4, 2C8 и 2C9 следует с осторожностью назначать монтелукаст, особенно детям, одновременно с индукторами CYP 3A4, 2C8 и 2C9 такими как фенитоин, фенobarбитал и рифампицин.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP 2C8. Однако данные клинических исследований взаимодействий с препаратами, в которых изучалось применение монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат, представитель препаратов, метаболизирующихся преимущественно посредством CYP 2C8), продемонстрировали, что монтелукаст не ингибирует CYP 2C8 *in vivo*. Поэтому не ожидается, что монтелукаст будет значительно влиять на метаболизм препаратов, метаболизирующихся посредством этого фермента (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом CYP 2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинических исследований взаимодействий с препаратами, в которых изучалось применение монтелукаста и гемфиброзила (ингибитор CYP 2C8 и 2C9) продемонстрировали, что гемфиброзил усиливает системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. При совместном применении гемфиброзила и других потенциальных ингибиторов CYP 2C8, не требуется коррекция дозы монтелукаста, но следует принимать во внимание возможность возрастания побочных реакций.

Исходя из данных *in vitro*, не предполагается возникновение клинически важных взаимодействий с менее мощными ингибиторами CYP 2C8 (например, триметоприм). При одновременном применении монтелукаста с итраконазолом (мощным ингибитором CYP 3A4) не наблюдается значимого усиления системной экспозиции монтелукаста.

УПАКОВКА

По 14 таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг, в блистере.
1 блистер в картонной упаковке с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке в защищенном от влаги и света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после окончания срока хранения.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды (адрес: Ваардервег, 39, 2031 БН Хаарлем, Нидерланды / Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands).

ИНФОРМАЦИЯ О ВЛАДЕЛЬЦЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Органон Централ Ист ГмбХ, Вейштрассе 20, 6006 Люцерн, Швейцария/
Organon Central East GmbH, Weyrstrasse 20, 6006 Luzern, Switzerland.